Münster.1933.№27 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

Ueber den Einfluß von Digitoxin, Digitoxigenin und Gitalin auf die Sauerstoffatmung der Gewebe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. W.

Vorgelegt von
Walter Friebel, Zahnarzt
aus Castrop-Rauxel

1933

23609 Druckausführung Geschw. Schmitz, Castrop-Rauxel 1

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Prof. Dr. Esch

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. K. Zipf

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster in Westfalen

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Ueber den Einfluß von Digitoxin, Digitoxigenin und Gitalin auf die Sauerstoffatmung der Gewebe

Durch die Arbeiten von Haarmann und Mitarbeiter[1]) wurde der Nachweis erbracht, daß die Glukoside der Digitalis- und Strophantusgruppe bereits bei den anaeroben Spaltungsvorgängen, die die Kohlenhydrate in oxydable Verbindungen überführen, eingreifen. Die Stoffwechselwirkung der Digitaliskörper ist nicht auf den Herzmuskel beschränkt, sondern an allen übrigen Organen des Körpers nachweisbar. Es muß unterschieden werden zwischen hohen toxischen Konzentrationen und den stärkeren Verdünnungen, die in genau entgegengesetzter Richtung wirksam sind. In starken Verdünnungen beschleunigen die Digitalisglukoside den anaeroben Kohlenhydratabbau, gemessen an der Milchsäurebildung und der Kohlenhydratabnahme, in stärkeren Konzentrationen dagegen hemmen sie die anaerobe Kohlenhydratspaltung. Ueber den Einfluß der Digitalisgruppe auf die Oxydationsvorgänge im Gewebe liegen bislang keine Untersuchungen vor. Frühauf[2]) untersuchte den Einfluß des Strophantins auf die Sauerstoffzehrung der Gewebe und fand mit ansteigender Konzentration eine zunehmende Hemmung der Sauerstoffaufnahme. Die Wirkung der Digitalisstoffe auf die biologischen Oxydationsvorgänge wurde bislang nicht geprüft. Bekanntlich sind im roten Fingerhut eine Reihe von herzwirksamen Glukosiden enthalten. Rein dargestellt wurden bisher das Digitoxin, das Gitalin, das Digitalin und das Gitoxin. Aus den Glukosiden entstehen durch Abspaltung der Zuckergruppen zuckerfreie Verbindungen, die sog. Genine, auch Aglykone genannt, deren Herzwirkung gegenüber den Muttersubstanzen, den Glukosiden, stark abgeschwächt ist.

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluß der beiden wichtigsten Digitalisglukoside Digitoxin und Gitalin auf die Sauerstoffatmung der Gewebe untersucht, ferner sollen das Digitoxin und das Digitoxigenin in ihrer Stoffwechselwirkung miteinander verglichen werden.

[1]) Haarmann und Stratmann: unveröffentlichte Versuche. Többen: Inaugural-Dissertation Münster (Westf.) 1933. Leppelmann: Inaugural-Dissertation Münster (Westf.) 1933.
[2]) Frühauf: Inaugural-Dissertation Münster (Westf.) 1933.

Der Sauerstoffverbrauch der Gewebe wurde in üblicher Weise mit der Warburg'schen Apparatur bestimmt. Die Thermostatentemperatur betrug in allen Fällen 30° C, die Gewebsmenge 0,5 g. Auf Einzelheiten der Versuchstechnik einzugehen, erübrigt sich, da sie allgemein bekannt sind. Die Konzentrationen der Digitalisstoffe in den einzelnen Versuchen sind in den Tabellen angeführt.

Versuchsserie I

Die Untersuchungen über die Stoffwechselwirkung der Digitalisstoffe wurden mit der Bestimmung der Atmungsgröße von zerschnittener Froschmuskulatur begonnen. Es kommt hier die Oxydation der im Gewebe präformierten Nährstoffe zur Beobachtung.

Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen 1—3 zusammengefaßt.

Aus den Versuchen geht hervor, daß die Stoffwechselwirkung des Digitoxins durch Abspaltung der Zuckergruppen verloren gegangen ist. Digitoxigenin verhält sich vollkommen abweichend wie seine Muttersubstanz, das Digitoxin. Das Digitoxigenin hemmt bei allen Konzentrationen die Gewebsoxydation. Die maximale Hemmung liegt nicht etwa bei der höchsten Konzentration, sondern bei der mittleren Verdünnung von 2.10^{-8}, bei der der Sauerstoffverbrauch nicht einmal die Hälfte des Kontrollversuches beträgt.

Ganz anders die Digitoxinwirkung. Im allgemeinen beeinflußt das Glukosid die Atmung von Muskelgewebe in keiner Weise. Eine Ausnahme bildet die Konzentration von 2.10^{-9}, bei der eine Hemmung mittleren Grades zur Beobachtung kommt, und die Verdünnung von 2.10^{-7}, bei der eine Atmungssteigerung auftritt.

Tabelle 1, ohne Zusatz.

Muskel, Frosch.

Konzentration	Digitoxin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	96	102	100	100	100
2.10^{-10}	92	100	96	98	97
2.10^{-9}	79	84	82	82	82
2.10^{-8}	97	105	101	103	102
2.10^{-7}	108	115	113	113	113
2.10^{-6}	98	101	102	99	101

Tabelle 2, ohne Zusatz.

Muskel, Frosch.

Konzentration	Digitoxigenin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	131	137	100	100	100
2.10^{-10}	123	127	94	93	94
2.10^{-9}	69	69	53	50	52
2.10^{-8}	58	59	44	43	44
2.10^{-7}	71	76	54	55	55
2.10^{-6}	95	98	73	71	77

Tabelle 3, ohne Zusatz.

Muskel, Frosch.

Konzentration	Gitalin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	114	109	100	100	100
2.10^{-10}	104	96	91	88	90
2.10^{-9}	92	86	81	79	80
2.10^{-8}	82	87	72	72	72
2.10^{-7}	76	71	67	65	66
2.10^{-6}	78	76	68	70	69

Die Gitalinwirkung hat mit der des Digitoxins und des Digitoxigenins nichts gemein. Es setzt mit steigender Dosierung die Muskelatmung zunehmend herab, nur ist die Verringerung der Atmungsgröße nicht so ausgesprochen wie beim Digitoxigenin. Die Versuche haben den Nachweis erbracht, daß die Herzmittel auch am Skelettmuskel angreifen, an einem Organ also, das nach der allgemeinen Auffassung nicht zu den Angriffspunkten der Herzmittel gehört.

Versuchsserie II

Die Stoffwechselvorgänge in der Leber weichen von denen in anderen Organen, besonders im Muskel, stark ab. Die Oxydation von Kohlenhydraten, deren Verbrennung die Gewebsatmung von Muskelgewebe im Wesentlichen aufrecht erhält, tritt bei Lebergewebe ganz in den Hintergrund. Das hat seine Ursache darin, daß die Oxydationssysteme, die den Abbau von Nährstoffen vermitteln, im Muskel- und Lebergewebe verschieden sind. In den folgenden Versuchen wurde die Ein-

wirkung der Herzmittel auf die Leberatmung verfolgt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 4—6 zusammengefaßt.

Tabelle 4, ohne Zusatz.

Leber, Hund.

Konzentration	Digitoxin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	80	83	100	100	100
2.10^{-10}	73	77	91	93	92
2.10^{-9}	62	69	77	83	80
2.10^{-8}	64	71	88	86	87
2.10^{-7}	71	76	89	91	90
2.10^{-6}	68	73	85	88	87

Tabelle 5, ohne Zusatz.

Leber, Hund.

Konzentration	Digitoxigenin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	86	91	100	100	100
2.10^{-10}	73	77	85	85	85
2.10^{-9}	79	84	92	92	92
2.10^{-8}	64	67	74	74	74
2.10^{-7}	87	89	101	98	100
2.10^{-6}	78	87	91	96	94

Tabelle 6, ohne Zusatz.

Leber, Hund.

Konzentration	Gitalin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	77	72	100	100	100
2.10^{-10}	78	73	101	101	101
2.10^{-9}	84	79	109	110	110
2.10^{-8}	93	88	121	122	122
2.10^{-7}	85	83	110	115	113
2.10^{-6}	80	87	104	108	106

Unter den drei geprüften Digitalisstoffen nimmt das Gitalin bei der Leberatmung insofern eine Sonderstellung ein, als es die Leberatmung anregt. Die optimale Konzentration ist 2.10^{-6}, mit einer Steigerung des Sauerstoffverbrauchs von über 20 Prozent.

Das unterschiedliche Verhalten der Muskel- und Leberatmung auf Gifte, wie sie in besonders schöner Weise unter der Gitalinwirkung in Erscheinung tritt, sind ein Beweis für die Verschiedenheit der Abbauvorgänge in den beiden Organen. Gitalin steigert die Leberatmung, hemmt die Muskelatmung.

Digitoxin und sein Aglykon Digitoxigenin beeinflussen die Leberatmung ebenso wie die Muskelatmung in verschiedener Weise. Ihre Wirkung besteht in einer leichten Hemmung der Oxydationsvorgänge in der Leber, die lediglich bei gewissen Konzentrationen höhere Grade erreicht, beim Digitoxin bei 2.10^{-9}, und beim Digitoxigenin bei 2.10^{-8}.

Versuchsserie III

In den folgenden Versuchsserien wurde der Abbau von bestimmten für den Gewebsstoffwechsel wichtigen Stoffwechselprodukten geprüft. Es wurde zunächst der Abbau der Milchsäure unter der Einwirkung der drei Gifte verfolgt. Milchsäure wurde den Versuchen in Form von Natrium-Laktat hinzugegeben. Die Versuchsergebnisse sind aus den Tabellen 7—9 ersichtlich.

Die Wirkungskurve des Digitoxins verläuft der seines Genins genau entgegengesetzt. Digitoxigenin steigert die Milchsäureoxydation am stärksten bei der schwächsten Konzentration von 2.10^{-10}. Bei 2.10^{-6} kommt es zu einer leichten Hemmung. Das Digitoxin dagegen setzt bei der stärksten Verdünnung die Milchsäureoxydation stark herab (über 30 Prozent). Mit ansteigender Konzentration wird die Hemmung geringer, bleibt aber immer noch stark ausgesprochen.

Am stärksten verschlechternd auf die Oxydation der Milchsäure wirkt das Gitalin. Die maximale Hemmung tritt bei 2.10^{-8} auf, bei der der Sauerstoffverbrauch von über 40 Prozent gegenüber dem Kontrollversuch verringert ist.

Versuchsserie IV

Das für den Muskelstoffwechsel wichtigste Kohlenhydrat ist das Glykogen, deren Abbau in üblicher Weise durch Glykogenzusatz untersucht wurde. Wie aus den Tabellen 10—12 her-

Tabelle 7, Laktat.

Muskel, Frosch.

Konzentration	Digitoxin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	118	121	100	100	100
2.10^{-10}	78	85	66	70	68
2.10^{-9}	81	83	69	69	69
2.10^{-8}	88	89	75	74	75
2.10^{-7}	90	96	76	80	78
2.10^{-6}	91	95	77	79	78

Tabelle 8, Laktat.

Muskel, Frosch.

Konzentration	Digitoxigenin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	115	118	100	100	100
2.10^{-10}	123	131	107	111	109
2.10^{-9}	117	126	102	107	105
2.10^{-8}	111	115	96	98	97
2.10^{-7}	112	119	97	100	98
2.10^{-6}	105	109	91	92	97

Tabelle 9, Laktat.

Muskel, Frosch.

Konzentration	Gitalin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	150	152	100	100	100
2.10^{-10}	119	123	79	81	80
2.10^{-9}	117	119	78	79	79
2.10^{-8}	85	85	57	56	57
2.10^{-7}	98	104	65	69	67
2.10^{-6}	81	95	61	63	62

vorgeht, verringern die drei Herzmittel die Glykogenoxydation ganz enorm. Die stärksten Hemmungsgrade beobachten wir beim Digitoxin und zwar liegen sie bei den stärksten Verdünnungen. Die Sauerstoffzehrung ist hier auf unter 40 Prozent des Kontroll-

versuches heruntergegangen. Bei der 100fach größeren Giftmenge ist der Sauerstoffverbrauch doppelt so hoch, aber immer noch um 20 Prozent, mit dem Kontrollversuch verglichen, verschlechtert. Die Hemmung macht bei einer Konzentration von 2.10^{-9} 50 Prozent aus. Beim Digitoxigenin nimmt die Atmungsgröße mit der Konzentration ab. Eine Dosierung von 2.10^{-7} Digitoxigenin entspricht in ihrer Wirkungsstärke annähernd einer Dosierung von Digitoxin von 2.10^{-10}.

Wie beim Digitoxigenin geht auch beim Gitalin die Sauerstoffzehrung mit ansteigender Konzentration stark herunter, wenn auch nicht im gleichen Umfange. Welche fermentativen Vorgänge im Glykogenabbau durch die Gifte geschädigt werden, kann durch die Versuche nicht entschieden werden. Es können einmal die anaeroben Spaltungsvorgänge betroffen sein, die das Glykogenmolekül in Verbindungen überführen, an denen die eigentliche Oxydation einsetzt, oder aber die Oxydationsvorgänge, die den Abbau der Spaltungsprodukte des Glykogens bewerkstelligen.

Tabelle 10, Glykogen.

Muskel, Frosch.

Konzentration	Digitoxin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	121	118	100	100	100
2.10^{-10}	46	42	38	36	37
2.10^{-9}	61	55	50	47	49
2.10^{-8}	97	91	80	77	79
2.10^{-7}	92	90	76	76	76
2.10^{-6}	88	81	73	69	71

Tabelle 11, Glykogen.

Muskel, Frosch.

Konzentration	Digitoxigenin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	102	106	100	100	100
2.10^{-10}	85	92	83	87	85
2.10^{-9}	83	88	81	83	82
2.10^{-8}	51	56	50	53	52
2.10^{-7}	43	46	42	43	43
2.10^{-6}	47	51	46	48	47

Tabelle 12, Glykogen.
Muskel, Frosch.

Konzentration	Gitalin.				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	98	93	100	100	100
2.10^{-10}	81	77	83	83	83
2.10^{-9}	69	69	70	74	72
2.10^{-8}	63	58	64	62	63
2.10^{-7}	64	58	65	62	64
2.10^{-6}	61	58	62	62	62

Versuchsserie V

Bei der Untersuchung der pharmakologischen Wirkung von Herzmitteln verdient besonders das Verhalten des Glukoseabbaues durch Herzmuskelgewebe einer eingehenden Besprechung, weil der Herzmuskel von allen Kohlenhydraten die Glukose am leichtesten verwertet.

Die Herzmuskelversuche mit Glukose als Substrat sind aus den Tabellen 13—18 zu entnehmen.

Digitoxin und Gitalin zeigen mit geringen Einschränkungen dasselbe Wirkungsbild. Sie steigern einheitlich den Sauerstoffverbrauch maximal bei der Konzentration von 2.10^{-9} und zwar ungefähr im gleichen Umfang. Die Größenordnung der gegenüber dem Kontrollversuch gesteigerten Sauerstoffaufnahme ist bei artverschiedenen Tieren verschieden. Die Herzmuskulatur vom Rind reagiert auf die Gifte stärker als die Herzmuskulatur vom Hund. Mit ansteigender Konzentration schlägt die Förderung der Sauerstoffzehrung in eine Hemmung um, die beim Digitoxin ausgesprochener ist als beim Gitalin. Das Digitoxin ist also in der gleichen Konzentration das stärkere Gift, was auch mit der Erfahrung übereinstimmt.

Das Digitoxigenin verhält sich dem Digitoxin gegenüber verschieden. Es regt bei keiner von uns angewandten

Tabelle 13, Glukose.
Herz, Hund.

Konzentration	Digitoxin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	147	148	100	100	100
2.10^{-10}	153	158	104	106	105
2.10^{-9}	169	177	115	119	117
2.10^{-8}	130	132	89	89	89
2.10^{-7}	108	119	74	80	77
2.10^{-6}	105	109	71	73	72

Tabelle 14, Glukose.

Herz, Hund.

Konzentration	Digitoxigenin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	141	144	100	100	100
2.10^{-10}	138	142	98	99	99
2.10^{-9}	141	146	100	101	101
2.10^{-8}	108	111	77	77	77
2.10^{-7}	119	121	85	84	85
2.10^{-6}	119	124	85	86	86

Tabelle 15, Glukose.

Herz, Hund.

Konzentration	Gitalin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	166	170	100	100	100
2.10^{-10}	171	184	103	108	105
2.10^{-9}	202	207	122	122	122
2.10^{-8}	136	141	82	83	83
2.10^{-7}	142	156	85	92	89
2.10^{-6}	136	138	82	81	82

Tabelle 16, Glukose.

Herz, Rind.

Konzentration	Digitoxin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	182	179	100	100	100
2.10^{-10}	207	208	114	116	115
2.10^{-9}	254	248	139	139	139
2.10^{-8}	170	163	94	91	93
2.10^{-7}	151	137	83	77	80
2.10^{-6}	153	150	84	84	84

Tabelle 17, Glukose.

Herz, Rind.

Konzentration	Digitoxigenin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	170	166	100	100	100
2.10^{-10}	165	168	97	101	99
2.10^{-9}	173	169	102	102	102
2.10^{-8}	119	119	70	72	71
2.10^{-7}	131	126	77	76	77
2.10^{-6}	127	132	75	79	77

Tabelle 18, Glukose.

Herz, Rind.

Konzentration	Gitalin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	162	157	100	100	100
2.10^{-10}	176	171	109	110	110
2.10^{-9}	214	210	130	135	133
2.10^{-8}	137	136	85	87	86
2.10^{-7}	146	142	90	90	90
2.10^{-6}	146	142	90	90	90

Konzentration die Glukoseoxydation durch Herzmuskel an. In stärkeren Verdünnungen ist es gänzlich unwirksam, in höheren Konzentrationen führt es zu einer Verschlechterung des Glukoseabbaues. Das Maximum der Hemmung liegt bei der Dosierung von 2.10^{-8}.

Da die Glukose für den Herzmuskel die Hauptenergiequelle darstellt, diese durch Digitoxin und Gitalin bei gewissen Konzentrationen schneller abgebaut wird, so ist aus diesen Ergebnissen die Schlußfolgerung erlaubt, daß die Verbesserung der Herzaktion durch die beiden Glukoside zumindestens z. T. auf eine direkte Beeinflussung des Herzmuskelstoffwechsels zurückgeführt werden kann.

Nimmt man 0,5 mg Digitoxin als therapeutische Dosis für den erwachsenen Menschen an, so würde bei gleichmäßiger Ver-

teilung im Körper bei 50 kg Weichteilen eine Konzentration von 2.10^{-8} auftreten. Da nach den Untersuchungen von Weese[3]) der Anteil der aufgenommenen Digitalisglukoside durch den Herzmuskel gegenüber den übrigen Organen vermehrt ist, und bei tödlicher Vergiftung ungefähr $^1/_{20}$ der aufgenommenen Giftmenge ausmacht, so würde sich im Herzmuskel eine Glukosidkonzentration bei einem Herzgewicht von 300 g von rund 2.10^{-7} einstellen. Diese Konzentration führt in unseren Versuchen mit überlebendem Gewebe bereits zu einer starken Hemmung der Glukoseoxydation. Erst bei der 100fachen Verdünnung tritt der Förderungseffekt der Digitalisglukoside zutage. Welche Glukosidkonzentrationen sich bei therapeutischer Darreichung im Herzmuskel einstellen, wissen wir nicht.

Versuchsserie VI

Der Glukoseabbau durch Hirngewebe geht auf anderen Bahnen vor sich wie im Herzmuskelgewebe, indem hier für den Abbau Phosphorsäure entbehrlich ist. Die Glukoseoxydationsversuche durch Hirngewebe sind in den Tabellen 19—21 zusammengestellt.

Im Gegensatz zu den Herzversuchen ist in den Hirnversuchen in stärkeren Verdünnungen das Digitoxigenin dem Digitoxin und dem Gitalin an Wirksamkeit überlegen. Die stärkste Wirkung beobachten wir bei der stärksten Verdünnung. Bei der höchsten Konzentration von 2.10^{-6} hemmen alle drei Stoffe die Glukoseoxydation in gleichem Umfang.

Tabelle 19, Glukose.
Hirn, Hund.

Konzentration	Digitoxin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	138	144	100	100	100
2.10^{-10}	147	153	106	106	106
2.10^{-9}	150	152	109	105	107
2.10^{-8}	105	111	76	77	77
2.10^{-7}	116	121	84	84	84
2.10^{-6}	109	112	79	78	79

[3]) Weese: Arch. exp. Path und Pharm. 135, 228, 1928.

Tabelle 20. Glukose.

Hirn. Hund.

Konzentration	Digitoxigenin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	102	106	100	100	100
2.10^{-10}	131	135	128	127	128
2.10^{-9}	128	130	125	123	124
2.10^{-8}	91	100	89	95	92
2.10^{-7}	89	94	87	89	88
2.10^{-6}	81	87	78	82	80

Tabelle 21. Glukose.

Hirn. Hund.

Konzentration	Gitalin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	115	118	100	100	100
2.10^{-10}	138	144	120	122	121
2.10^{-9}	134	142	117	120	119
2.10^{-8}	98	104	85	88	87
2.10^{-7}	108	116	94	98	96
2.10^{-6}	88	95	77	80	79

Versuchsserie VII

Für die Versuche der letzten Versuchsserie wurde ausgewaschene Muskulatur vom Kaninchen verwandt, und zwar wurde die Oxydation der Bernsteinsäure verfolgt (Tabellen 21—24), die bekanntlich auch durch derart vorbehandeltes Gewebe vonstatten geht. In ihrem Wirkungsmechanismus weichen die drei Gifte stark voneinander ab. Auffällig ist der Einfluß der mittleren Konzentration von 2.10^{-8}, bei der die drei Stoffe die Bernsteinsäureoxydation maximal verschlechtern. Bei der stärksten Verdünnung von 2.10^{-10} steigern Digitoxin und Gitalin die Verbrennung der Bernsteinsäure. Digitoxigenin ist unwirksam.

Bei 2.10^{-9} sind die untersuchten Verbindungen auf den Abbau der Bernsteinsäure indifferent. Nach der maximalen Hemmung von 2.10^{-8} werden beim Gitalin Werte für die Sauerstoffzehrung erreicht, die dem Kontrollversuch entsprechen. Beim Digitoxin und Digitoxigenin dagegen bleibt eine stärkere Hemmung bestehen.

Tabelle 22, Bernsteinsäure.

Ausgewaschene Muskulatur, Kaninchen.

Konzentration	Digitoxin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	96	98	100	100	100
2.10^{-10}	101	108	105	110	108
2.10^{-9}	93	100	97	102	100
2.10^{-8}	71	78	74	76	75
2.10^{-7}	83	85	86	87	87
2.10^{-6}	81	84	84	85	85

Tabelle 23, Bernsteinsäure.

Ausgewaschene Muskulatur, Kaninchen.

Konzentration	Digitoxigenin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	93	95	100	100	100
2.10^{-10}	88	96	95	101	98
2.10^{-9}	88	93	95	98	97
2.10^{-8}	64	67	69	73	71
2.10^{-7}	69	71	74	75	75
2.10^{-6}	74	80	80	84	82

Tabelle 24, Bernsteinsäure.

Ausgewaschene Muskulatur, Kaninchen.

Konzentration	Gitalin				
	cmm O_2 pro ½ g u. Std.		% vom Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
0.0	79	83	100	100	100
2.10^{-10}	88	92	111	111	111
2.10^{-9}	79	84	100	101	101
2.10^{-8}	68	71	86	85	86
2.10^{-7}	78	83	99	100	100
2.10^{-6}	81	84	102	101	102

Zusammenfassung

Von den untersuchten Digitalisstoffen Digitoxin und Gitalin hat jedes sein besonderes Wirkungsbild. Das Genin des Digitoxins, das Digitoxigenin, hat die typische Stoffwechselwirkung des Digitoxins eingebüßt. Die Wirkungsstärke und Wirkungsrichtung der einzelnen Stoffe ist ganz von der Konzentration abhängig. Im allgemeinen kommt eine Hemmung der Oxydationsvorgänge zur Beobachtung. In besonderem Maße gilt das für den Glykogenabbau. Das Maximum der Hemmung liegt hier für das Digitoxin bei der stärksten Verdünnung, für das Digitoxigenin dagegen bei der stärksten Konzentration. Besondere Beachtung verdient das Verhalten der Digitalisstoffe auf den Abbau der Glukose im Herzmuskel, weil die Hauptquelle für die Energielieferung im Herzmuskel die Glukose ist. In starken Verdünnungen beschleunigen das Digitoxin und das Gitalin die Glukoseverbrennung im Herzmuskel, nicht aber das Digitoxigenin, während in höheren Konzentrationen die Glukoseoxydation stark herabgesetzt ist. Dieser Befund liefert uns einen Hinweis dafür, daß bei der Verbesserung der Herztätigkeit durch die Digitalisstoffe die intermediären Kohlenhydratabbauvorgänge mitbeteiligt sind. Wegen der zahlreichen Einzelheiten der Versuchsergebnisse muß auf die Uebersichtstabellen 25 und 26 und auf die Arbeit verwiesen werden.

Tabelle 25, Uebersichtstabelle 1.

Durchschnittswerte: % vom Kontrollversuch.

Versuchsanordnung	Konzentration	Digitoxin	Digitoxigenin	Gitalin
Muskel: ohne Zusatz	2.10^{-10}	97	94	90
	2.10^{-9}	82	52	80
	2.10^{-8}	102	44	72
	2.10^{-7}	113	54	66
	2.10^{-6}	101	73	69
Leber: ohne Zusatz	2.10^{-10}	93	85	101
	2.10^{-9}	80	92	110
	2.10^{-8}	87	74	122
	2.10^{-7}	90	98	113
	2.10^{-6}	87	96	106
Muskel: Laktat	2.10^{-10}	68	109	80
	2.10^{-9}	69	105	79
	2.10^{-8}	75	97	57
	2.10^{-7}	78	98	67
	2.10^{-6}	78	92	62
Muskel: Glykogen	2.10^{-10}	37	85	83
	2.10^{-9}	49	82	72
	2.10^{-8}	79	52	63
	2.10^{-7}	76	43	64
	2.10^{-6}	71	47	62
Herz: (Hund) Glukose	2.10^{-10}	105	99	105
	2.10^{-9}	117	101	122
	2.10^{-8}	89	77	83
	2.10^{-7}	77	85	89
	2.10^{-6}	72	86	82
Herz: (Rind) Glukose	2.10^{-10}	105	99	105
	2.10^{-9}	117	101	122
	2.10^{-8}	89	77	83
	2.10^{-7}	77	85	89
	2.10^{-6}	72	86	82
Hirn: Glukose	2.10^{-10}	106	128	121
	2.10^{-9}	107	124	119
	2.10^{-8}	77	97	87
	2.10^{-7}	84	88	96
	2.10^{-6}	79	80	79
Muskel: Bernsteinsäure	2.10^{-10}	108	98	111
	2.10^{-9}	100	97	101
	2.10^{-8}	75	71	86
	2.10^{-7}	87	75	100
	2.10^{-6}	85	83	102

Tabelle 26, Uebersichtstabelle 2.

Versuchsanordnung	Konzentration	Digitoxin	Digitoxigenin	Gitalin
Muskel: ohne Zusatz	2.10^{-10}	⌀	—	—
	2.10^{-9}	—	— —	—
	2.10^{-8}	⌀	— — —	— —
	2.10^{-7}	+	— —	— —
	2.10^{-6}	⌀	— —	— —
Leber: ohne Zusatz	2.10^{-10}	—	—	⌀
	2.10^{-9}	—	—	+
	2.10^{-8}	—	—	++
	2.10^{-7}	—	⌀	+
	2.10^{-6}	—	⌀	+
Muskel: Laktat	2.10^{-10}	— —	+	—
	2.10^{-9}	— —	⌀	— —
	2.10^{-8}	— —	⌀	— —
	2.10^{-7}	— —	⌀	— —
	2.10^{-6}	— —	—	— —
Muskel: Glykogen	2.10^{-10}	— — —	—	—
	2.10^{-9}	— — —	—	— —
	2.10^{-8}	— —	— —	— —
	2.10^{-7}	— —	— — —	— —
	2.10^{-6}	— —	— — —	— —
Herz: Hund Glukose	2.10^{-10}	⌀	⌀	⌀
	2.10^{-9}	+	⌀	++
	2.10^{-8}	—	— —	—
	2.10^{-7}	— —	—	—
	2.10^{-6}	— —	—	—
Herz: Rind Glukose	2.10^{-10}	+	⌀	+
	2.10^{-9}	++	⌀	++
	2.10^{-8}	—	— —	—
	2.10^{-7}	— —	—	—
	2.10^{-6}	— —	—	—
Hirn: Glukose	2.10^{-10}	+	++	++
	2.10^{-9}	+	++	+
	2.10^{-8}	— —	⌀	—
	2.10^{-7}	—	—	⌀
	2.10^{-6}	— —	—	— —
Muskel: Bernsteinsäure	2.10^{-10}	+	⌀	+
	2.10^{-9}	⌀	⌀	⌀
	2.10^{-8}	— —	— —	—
	2.10^{-7}	—	— —	⌀
	2.10^{-6}	—	—	⌀

Zeichenerklärung: ⌀ = ohne Einwirkung $\pm$ 5 %; leichte Steigerung bzw. Hemmung $\pm$ 6 — 20 %; starke Steigerung bzw. Hemmung $\pm$ 21 — 50 %; sehr starke Steigerung bzw. Hemmung > 50 %.

Lebenslauf

Am 17. April 1908 wurde ich als Sohn des Schlossermeisters August Friebel zu Castrop-Rauxel (Westf.) geboren. Am 1. März 1929 bestand ich die Reifeprüfung auf dem Realgymnasium zu Castrop-Rauxel und widmete mich im gleichen Sommerhalbjahr dem Studium der Zahnheilkunde an der Universität Marburg, wo ich im Herbst 1931 die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Ferner studierte ich in München und Münster (Westf.), wo ich im Sommerhalbjahr 1933 das zahnärztliche Staatsexamen ablegte.